

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-04>

Подагра: новые терапевтические стратегии

Н.А. Куницкая, доктор медицинских наук
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург
E-mail: scvssd@yandex.ru

В настоящее время известно, что длительное отложение уратов требует лечения не только во время острых эпизодов, но и направленного на модуляции активности ключевых ферментов, участвующих в метаболизме и экскреции уратов, включая ксантиноксидоредуктазу (КОР) и УРАТ1. В обзоре представлены последние данные об эффективности ингибиторов КОР и урикозурических соединений в снижении уровня мочевой кислоты (МК) как в общем кровотоке, так и в периферических тканях. Основное внимание уделяется влиянию новых ингибиторов КОР на метаболизм МК. Снижение уровня МК через ингибирование КОР связано с ослаблением окислительного стресса, который приводит к эндотелиальной дисфункции, тем самым способствуя развитию сахарного диабета, артериальной гипертензии, атеросклероза и хронической сердечной недостаточности. Таким образом, предотвращение накопления кислородных радикалов, генерируемых КОР, становятся новым направлением в лечении как гиперурикемии, так и подагры.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, окислительный стресс, ингибиторы ксантиноксидоредуктазы, анакинра, канакинумаб, фебуксостат, лезинурад, риноласепт, левотофизолам, пеглотиказа.

Для цитирования: Куницкая Н.А. Подагра: новые терапевтические стратегии. Врач. 2021; 32 (6): 16–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-04>

Подагра и гиперурикемия — патологические состояния, характеризующиеся гиперпродукцией мочевой кислоты (МК) вследствие увеличения синтеза эндогенных пуринов или нарушения экскреции МК почками. Подагра является наиболее распространенной причиной воспалительного артрита у взрослых, в развитых странах ее распространенность составляет 1–4% и продолжает расти, несмотря на доступность эффективных методов лечения. Подагра и гиперурикемия ассоциируются с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом, метаболическим синдромом и болезнями почек. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги, уровень МК в сыворотке крови у пациентов с подагрой должен быть ≤ 6 мг/дл ($\leq 0,360$ ммоль/л) [20]. В лечении подагры важную роль играет диета, ограничивающая потребление пуринов и алкоголя, хотя она не всегда позволяет добиться необходимого

снижения концентрации МК, что требует назначения лекарственных препаратов [13].

МК является конечным продуктом метаболизма пуринового нуклеотида гипоксантина, который превращается в ксантин, а затем в МК под действием ксантиноксидоредуктазы (КОР). Уровень уратов в организме отражает равновесие между образованием МК и ее выведением преимущественно в кишечнике и почках. Обычно около 90% уратов, фильтрующихся в клубочках почек, реабсорбируются в кровотоке и только 10% выводятся из организма. У большинства больных подагрой отмечается снижение почечной экскреции уратов, которое приводит к гиперурикемии. Основными транспортерами, ответственными за канальцевую реабсорбцию МК, являются URAT1 и GLUT9 [14]. В организмах многих млекопитающих присутствует уриказа (уратоксидаза) – фермент, который эффективно окисляет МК до аллантаина, хорошо растворимого в воде и выводящегося в неизменном виде с мочой. Однако у человека этот фермент отсутствует. При гиперурикемии кристаллы МК накапливаются в различных тканях и вызывают их повреждение, хотя данный механизм остается неясным [13]. Предполагают, что определенную роль в патогенезе повреждения органов и тканей может играть окислительный стресс, вызванной МК и КОР; фермент, ответственный за образование моноурата натрия, играет здесь решающую роль. Доказано, что нарушение активности КОР является одним из факторов, ведущих к возникновению ССЗ в условиях гиперурикемии. Ингибиторы КОР являются потенциально эффективными препаратами для контроля данных дисфункций. Ввиду немногочисленности препаратов-ингибиторов КОР разработка новых с большей эффективностью, различными фармакологическими механизмами и меньшей токсичностью является основным направлением исследований [18].

Одним из основных направлений в лечении подагры является купирование приступов подагрического артрита, обусловленного отложением кристаллов моноурата натрия, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), колхицином или глюкокортикостероидами (ГКС), которые обладают разными механизмами действия. НПВП ингибируют циклооксигеназу-2 (ЦОГ2) и подавляют образование простагландинов, играющих важную роль в патогенезе воспалительного ответа [6]. Исследования *in vitro* показали, что колхицин в высоких концентрациях подавляет воспаление, блокируя образование интерлейкина (ИЛ)-1 β в моноцитах, стимулированных моноуратом натрия [38]. Перечисленные препараты не всегда позволяют добиться эффекта и могут вызывать нежелательные явления. Так, НПВП нельзя назначать пациентам с нарушением функции почек, застойной сердечной недостаточностью и язвенной болезнью, а также больным, получающим перораль-

ные антикоагулянты. Применение НПВП, особенно в высоких дозах, у пациентов с острым подагрическим артритом может спровоцировать обострение заболеваний желудочно-кишечного тракта и снижение клиренса креатинина, прежде всего у пациентов с исходной нарушенной функцией почек [23]. ГКС вызывают повышение АД и концентрации глюкозы в крови, а также другие нежелательные эффекты. Колхицин назначают пациентам, которые не могут применять НПВП или ГКС [7, 39], однако он имеет еще большее количество нежелательных последствий. Как следствие, при неэффективности или невозможности применения НПВП, колхицина и ГКС для купирования острого подагрического артрита могут быть использованы генно-инженерные биологические препараты, блокирующие действие ИЛ1 β , который является ключевым медиатором в патогенезе воспаления при подагре [21].

В клиническом исследовании [1] применение *анакинры* (рекомбинантный антагонист рецепторов ИЛ1) приводило к быстрому купированию подагрического артрита у пациентов, не ответивших на традиционную терапию. Высокую эффективность в сравнении с ГКС также показали *рилонацепт* – ингибитор лигандосвязывающих доменов внеклеточных участков акцессорного белка рецептора ИЛ1 (IL-1RAcP) и рецептора 1-го типа ИЛ1 (IL1R1), приклинкованных к Fc-фрагменту человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1), и *канакинумаб* – моноклональные антитела, связывающие ИЛ1 β [9, 36].

Долгосрочное лечение подагры направлено на модуляцию активности ключевых ферментов, участвующих в метаболизме и экскреции моноурата натрия, таких как КОР и URAT1 соответственно. Препараты, применяемые в терапии подагры, разделяют на 2 основных класса:

- урикозостатические; например, аллопуринол и фебуксостат, которые снижают выработку МК за счет конкурентного ингибирования КОР;
- урикозурические; например, сульфинпиразон, пробенецид и бензбромарон, которые увеличивают экскрецию МК с мочой за счет блокирования реабсорбции уратов почечными канальцами [36].

Уратснижающую терапию обычно начинают с ингибиторов КОР.

Несмотря на благоприятное влияние аллопуринола и фебуксостата на терапию подагры, число пациентов, достигших уровня сывороточного урата <6 мг/дл (<0,360 мкмоль/л), находится в диапазоне 20–40% – для аллопуринола и 45–67% – для фебуксостата (данные III фазы исследований APEX, FACT, CONFIMS с участием 4101 пациента), что указывает на необходимость дополнительной терапии [14, 36].

Урикозурические препараты являются одним из вариантов лечения пациентов с непереносимостью алло-

пуринола. Среди них пробенецид – ингибитор URAT1, используемый уже длительный период, все еще доступен в некоторых странах, но противопоказан и неэффективен у пациентов с почечными камнями и нарушением функции почек соответственно [14].

В клинической разработке находятся такие урикозурические препараты ингибиторы URAT1, как *лезинурад*, *архалофенат*, *левотофизопам* [26, 27] и *RDEA3170* [28]. *Лезинурад* снижает уровень МК в сыворотке крови путем ингибирования функции транспортных белков, участвующих в реабсорбции МК в почках. Препарат ингибирует функцию двух апикальных транспортеров, ответственных за реабсорбцию МК – переносчика МК 1 (URAT1) и органического анион-транспортера 4 (OAT4), со значениями IC₅₀ 7,3 и 3,7 мкмоль соответственно. URAT1 отвечает за большую часть канальцевой реабсорбции МК. Лезинурад не взаимодействует

с транспортером реабсорбции МК SLC2A9 (Glut9), расположенным на базолатеральной мембране клеток проксимальных канальцев. При одновременном применении лезинурада с аллопуринолом или фебуксостатом у 60–100% пациентов удалось достичь целевого уровня уратов в сыворотке крови [8, 12, 22, 41]. Лезинурад одобрен для лечения гиперурикемии у пациентов с подагрой на основании результатов трех исследований III фазы (CLEAR1, CLEAR2 и CRYSTAL) [2, 3, 10, 20]. В данных исследованиях изучались 2 дозы препарата – 200 и 400 мг/сут. Однако только доза 200 мг/сут была зарегистрирована Американским управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) [31, 32].

Архалофенатовая кислота (активная кислотная форма архалофената [5]) является неагонистичным лигандом рецептора, активируемого пролифератором пероксисом-γ (PPARγ), и обладает урикозурической активностью благодаря ингибированию URAT1. В исследованиях II фазы показано снижение количества обострений острого подагрического артрита в группе с терапией архалофенатом по сравнению с группой, где лечение проводили только аллопуринолом [5].

В клинической разработке также находятся препараты, действующие по разным механизмам, такие как *BCX4208*, ингибирующий пуриновую нуклеотид-фосфорилазу, и *пегилированные уриказы* (пеглотиказа и пегадриказа), снижающие уровень уратов за счет увеличения их метаболизма [8, 19]. *Пеглотиказа* – пегилированная рекомбинантная форма уратоксидазы, используемая для лечения тяжелой рефрактерной подагры. Препарат обладает увеличенным периодом полувыведения по сравнению с расбуриказой (10–12 дней и 8 ч соответственно). Пеглотиказа метаболизирует превращение МК в аллантаин, который по растворимости в 5–10 раз превосходит МК. Пеглотиказа одобрена для пациентов, рефрактерных к традиционным методам лечения (главным образом, используемым при тяжелой подагре). Пеглотиказу можно использовать только в течение короткого периода времени (3–6 мес), поскольку пегилированные уриказы являются высокоиммуногенными веществами, вызывающими образование антител, появление которых коррелирует с потерей эффективности и повышенным риском развития инфузионных реакций. Следовательно, пеглотиказа может быть использована в течение короткого времени у пациентов, рефрактерных к текущему профилактическому лечению, перед назначением других препаратов, таких как аллопуринол или фебуксостат. Это позволило бы управлять гиперурикемией в течение более длительного времени [36, 37].

Новые методы лечения направлены на повышение эффективности и уменьшение побочных эффектов традиционных методов лечения (см. таблицу).

Препараты для лечения гиперурикемии и подагры Drugs for the treatment of hyperuricemia and gout	
Препарат	Механизм действия
<i>Препараты для лечения острого подагрического артрита</i>	
НПВП	Ингибиторы ЦОГ2
Колхицин	Ингибитор ИЛ1β. Снижение синтеза тирозинкиназ и фосфолипаз в нейтрофилах. Ингибирование хемотаксиса, продукции супероксидных анионов, адгезии к клеточным субстратам, мобилизации и высвобождения лизосомальных ферментов
ГКС	Предотвращение активации провоспалительного фактора транскрипции с ингибированием воспалительных цитокинов, ферментов, рецепторов и молекул адгезии
<i>Новые препараты для лечения острого подагрического артрита</i>	
Анакинра	Антагонист рецептора ИЛ1
Рилонацепт	Ингибитор ИЛ1α и ИЛ1β
Канакинумаб	Моноклональные антитела к ИЛ1β
<i>Препараты для лечения хронического подагрического артрита</i>	
Аллопуринол	Ингибитор КОР
Фебуксостат	Ингибитор КОР
Пробенецид	Ингибитор URAT1
Бензбромарон	Ингибитор URAT1
Лезинурад	Ингибитор URAT1
Пеглотиказа	Пегилированная рекомбинантная форма фермента уратоксидазы
<i>Препараты будущего</i>	
Архалофенат	Ингибитор URAT1
Левотофизопам	Ингибитор URAT1
RDEA3170	Ингибитор URAT1
BCX4208	Ингибитор пуриновой нуклеотидфосфорилазы
Пегадриказа	Пегилированная рекомбинантная форма фермента уратоксидазы
DHNB	Ингибитор КОР

В последние годы накоплен большой объем данных, свидетельствующих о том, что гиперурикемия может играть определенную роль в развитии ряда метаболических и системных патологических заболеваний, включая метаболический синдром, гипертонию, инсульт и атеросклероз [4, 13, 14, 29, 33].

Ряд исследований доказали роль окислительного стресса в патогенезе указанных заболеваний. МК обладает как прооксидантной, так и антиоксидантной активностью. В качестве антиоксиданта она хелатирует металлы и поглощает кислородные радикалы; являясь прооксидантом, МК окисляет липиды, снижает доступность оксида азота в эндотелиальные клетки и увеличивает количество активных форм кислорода (АФК). В результате высокий уровень МК в сыворотке крови вызывает воспаление, которое влияет на обмен холестерина, увеличивая сердечно-сосудистый риск [24].

Гиперпродукция АФК также может быть вызвана усилением экспрессии и активности КОР. Эта гипотеза подтверждается данными, свидетельствующими о том, что КОР участвует в патогенезе различных форм ишемических и сосудистых нарушений, воспалительных заболеваний и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4, 16, 17].

КОР катализирует 2 последние реакции в биохимической цепи, которые приводят к образованию МК; вторая стадия этого процесса отвечает за образование супероксидного анион-радикала и (или) перекиси водорода H_2O_2 . Таким образом, КОР является критическим источником АФК и, в частности, супероксида, который может быстро реагировать с оксидом азота (NO) с образованием цитотоксического окислителя пероксинитрита ($ONOO^-$).

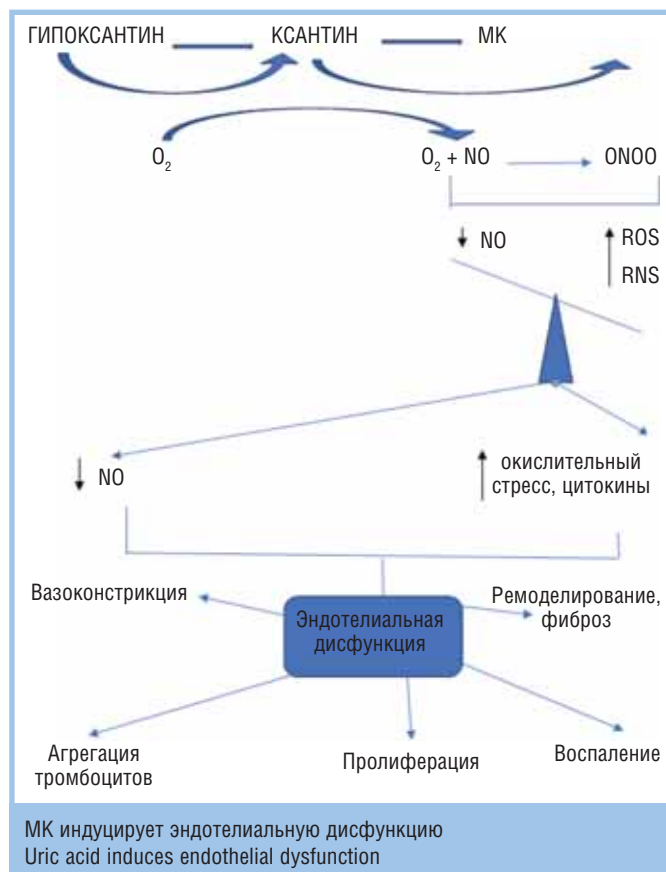
$ONOO^-$ -продукция вместе с прооксидантными свойствами МК способствует снижению уровня оксида азота, что может приводить к эндотелиальной дисфункции и способствовать развитию атеросклероза и ССЗ [24, 34]. Эти механизмы предполагают поиск новых, более специфических антиоксидантных и противовоспалительных подходов, направленных на предотвращение образования АФК путем нацеливания на молекулярные пути, непосредственно участвующие в генерации АФК (например, КОР), и противодействию окислительному стрессу (см. рисунок).

Последние данные свидетельствуют о том, что КОР играет важную роль при различных формах ишемических и других видов повреждений тканей и сосудов, воспалительных заболеваниях и ХСН. Продemonстрировано, что ингибиторы КОР — аллопуринол и оксипуринол оказывают благоприятное воздействие при лечении этих состояний. Проведенные исследования показали, что введение аллопуринола или оксипуринола оказывает положительное влияние на реперфузионно-индуцированные аритмии и размер инфаркта у животных. Кардиопротекторный эффект

на кратковременные периоды ишемии, вероятно, обусловлен как ингибированием КОР активности, так и неселективным действиям этих соединений, выступающих в качестве поглотителей свободных радикалов, хелаторов меди и ингибиторов перекисного окисления липидов [15, 24, 35].

Имеются данные, свидетельствующие о роли метаболического пути КОР в патофизиологии ХСН. В частности, несколько исследований показывают, что ингибирование КОР увеличивает сократительную способность за счет сенсбилизации кальцием (Ca^{2+}) и улучшает эффективность миокарда за счет снижения потребления им кислорода [11]. Кроме того, продемонстрировано, что кардиопротекторный эффект аллопуринола и аскорбата у собак с сердечной недостаточностью может быть предотвращен ингибированием синтазы оксида азота (NOS) [33]. Интересно, что дефицит нейрональных NOS, но не эндотелиальных, был связан с усилением опосредованной КОР продукции супероксида, которая индуцировала сократительную депрессию кардиомиоцитов.

Фебуксостат способен ингибировать как окисленные, так и восстановленные формы фермента, предотвращая образование АФК и $ONOO^-$, а также воспаление, вызванное окислительным стрессом. Выраженная защита от сосудистого воспаления может быть обусловлена более мощным ингибирующим действием КОР по сравнению с аллопуринолом. Исполни-



зование фебуксостата снижает нитроокислительный стресс, путем снижения синтеза нитротирозина, процессов перекисного окисления липидов, способствующих возникновению и прогрессированию воспаления [30, 34, 40]. Кроме того, фебуксостат ингибирует циркулирующую КОР, предотвращая ее связывание с поверхностью эндотелиальных клеток гликозаминогликанами, участвующих в патогенезе повреждения эндотелия [25]. Данный препарат также полезен при ХСН во время начальной фазы ремоделирования левого желудочка и ухудшения функции сердца после инфаркта. Помимо влияния фебуксостата на желудочковую дисфункцию и гипертрофию миокарда, он ограничивает синтез коллагена в желудочках, предотвращая фиброз. Защитный эффект, возможно, связан и со снижением процессов окислительного стресса. Несмотря на эти данные, влияние фебуксостата на человека требует дальнейшего изучения [30, 34].

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

- So A. IL1 inhibition in gout – where are we a decade on? *Arthritis Res Ther.* 2019; 21 (1): 233. DOI: 10.1186/s13075-019-2027-3
- Bardin T., Dalbeth N., Terkeltaub R. et al. Clinical response of tophus and flares to extended use of lesinurad in combination with a xanthine oxidase inhibitor in patients with gout [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl. 10).
- Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P. et al. Lesinurad combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR2 study). *Ann Rheum Dis.* 2017; 76 (5): 811–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209213
- Berry C.E., Hare J.M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol Lond.* 2004; 555 (Pt. 3): 589–606. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.055913
- McWherter Ch., Choi Y.-J., Serrano R.L. et al. Arhalofenate acid inhibits monosodium urate crystal-induced inflammatory responses through activation of AMP activated protein kinase (AMPK) signaling. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20 (1): 204. DOI: 10.1186/s13075-018-1699-4
- Cronstein B.N., Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2013; 19 (1): 19–29. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31827d8790
- Cronstein B.N., Molad Y., Reibman J. et al., Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest.* 1995; 96 (2): 994–1002. DOI: 10.1172/JCI118147
- Crittenden D.B., Pillinger M.H. New therapies for gout. *Annu Rev Med.* 2013; 64: 325–37. DOI: 10.1146/annurev-med-080911-105830
- Marotto D., De Santis A., Chessa D. et al. A Beacon in the Dark: Canakinumab. A New Therapeutic Perspective in Chronic Tophaceous Gout. *Rheumatol Ther.* 2018; 5: 303–10. DOI: 10.1007/s40744-018-0104-8
- Dalbeth N., Jones G., Terkeltaub R. et al. Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase III clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (9): 1903–13. DOI: 10.1002/art.40159
- Doehner W., Anker S.D. Xanthine oxidase inhibition for chronic heart failure: is allopurinol the next therapeutic advance in heart failure? *Heart.* 2005; 91: 707–9. DOI: 10.1136/hrt.2004.057190
- Fleischmann R., Shen Z., Yeh L.T. et al. Lesinurad (RDEA594), a novel uricosuric agent, in combination with febuxostat shows significant additive urate lowering effects in gout patients with 100% response achieved for all combination dose regimens. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 188 (abstract).
- Grassi D., Ferri L., Desideri G. et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2013; 19: 2432–8. DOI: 10.2174/1381612811319130011
- Gustafsson D., Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 164. DOI: 10.1186/1471-2369-14-164
- Hande K.R., Noone R.M., Stone W.J. Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* 1984; 76: 47–56. DOI: 10.1016/0002-9343(84)90743-5
- Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med.* 2002; 33: 774–97. DOI: 10.1016/s0891-5849(02)00956-5
- Harrison R. Physiological roles of xanthine oxidoreductase. *Drug Metab Rev.* 2004; 36: 363–75. DOI: 10.1081/dmr-120037569
- Harzand A., Tamariz L., Hare J.M. Uric acid, heart failure survival, and the impact of xanthine oxidase inhibition. *Congest Heart Fail.* 2012; 18 (3): 179–82. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00262.x
- Jian-Ming L., Yao Q., Chen C. 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyde (DHNB) is a potent inhibitor of xanthine oxidase: a potential therapeutic agent for treatment of hyperuricemia and gout. *Biochem Pharmacol.* 2013; 86: 1328–37. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.011
- Jones G., Panova E., Day R. Guideline development for the management of gout: role of combination therapy with a focus on lesinurad. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 3077–81. DOI: 10.2147/DDDT.S97959
- Stamp L.K., Merriman T.R., Singh J.A. Expert opinion on emerging urate-lowering therapies. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018; 23 (3): 201–9. DOI: 10.1080/14728214.2018.1527899
- Kotz J. The gout pipeline crystallizes. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11: 425–6. DOI: 10.1038/nrd3748
- Mandell B.F., Edwards N.L., Sundry J.S. et al. Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: a roundtable discussion. *Cleve Clin J Med.* 2010; 77: S2–S25. DOI: 10.3949/ccjm.77.s2.01
- Pacher P., Nivorozhkin A., Csaba S. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev.* 2006; 58: 87–114. DOI: 10.1124/pr.58.1.6
- Panus P.C., Wright S.A., Chumley P.H. et al. The contribution of vascular endothelial xanthine dehydrogenase/oxidase to oxygen-mediated cell injury. *Arch Biochem Biophys.* 1992; 294: 695–702. DOI: 10.1016/0003-9861(92)90743-g
- Pascart T., Richette P. Investigational drugs for hyperuricemia, an update on recent developments. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018; 27 (5): 437–44. DOI: 10.1080/13543784.2018.1471133
- Pascart T., Richette P. Current and future therapies for gout. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18 (12): 1201–11. DOI: 10.1080/14656566.2017.1351945
- Perez-Ruiz F., Sundry J.S., Miner J.N. et al.; RDEA594-203 Study Group. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (6): 1074–80. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207919
- Rajesh M., Mukhopadhyay P., Batakai S. et al. Xanthine oxidase inhibitor allopurinol attenuates the development of diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med.* 2009; 13: 2330–41. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00564.x
- Robinson P.C., Dalbeth N. Febuxostat for the treatment of hyperuricaemia in gout. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19 (11): 1289–99. DOI: 10.1080/14656566.2018.1498842
- Saag K.G., Fitz-Patrick D., Kopicko J. et al. Lesinurad combined with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (1): 203–12. DOI: 10.1002/art.39840
- Saag K., Becker M.A., Storgard C. et al. Examination of Serum Uric Acid (sUA) lowering and safety with extended lesinurad + allopurinol treatment in subjects with gout [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl. 10).
- Saavedra W.F., Paolucci N., John M.E. St. et al. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res.* 2002; 90: 297–304. DOI: 10.1161/hh0302.104531
- Sabán-Ruiz J., Alonso-Pacho A., Fabregate-Fuente M. et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2013; 12: 94–9. DOI: 10.2174/1871523011312010011

35. Stamp L.K., O'Donnell J.L., Zhang M. et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 412–21. DOI: 10.1002/art.30119

36. Suresh E., Das P. Recent advances in management of gout. *Q J Med.* 2012; 105: 407–17. DOI: 10.1093/qjmed/hcr242

37. Kishimoto T.K. Development of ImmTOR Tolerogenic Nanoparticles for the mitigation of anti-drug antibodies. *Front Immunol.* 2020; 11: 969. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00969

38. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Bennett K. et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-outcome of the first multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 1060–8. DOI: 10.1002/art.27327

39. Wilbur K., Makowsky M. Colchicine myotoxicity: case reports and literature review. *Pharmacotherapy.* 2004; 24: 1784–92. DOI: 10.1592/phco.24.17.1784.52334

40. Xu X., Hu X., Lu Z. et al. Xanthine oxidase inhibition with febuxostat attenuates systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *J Card Fail.* 2008; 14: 746–53. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.006

41. Zurampic (lesinurad) tablets. FDA Full Prescribing Information. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207988lbl.pdf

GOUT: NEW THERAPEUTIC STRATEGIES

N. Kunitskaya, MD

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

Long-term urate deposition is now known to require treatment that is not limited to acute episodes, but is also aimed at modulating the activity of key enzymes involved in the metabolism and excretion of urates, including xanthine oxidoreductase (XOR) and URAT1. This review presents the latest data on the efficacy of XOR inhibitors and uricosuric compounds in reducing the level of uric acid (UA) in both the systemic circulation and peripheral tissues. Emphasis is placed on the effect of novel XOR inhibitors on UA metabolism. The decrease of UA levels via XOR inhibition is associated with the reduction of oxidative stress that leads to endothelial dysfunction, thereby contributing to the development of diabetes, hypertension, atherosclerosis, and chronic heart failure. Thus, prevention of the accumulation of oxygen radicals generated by XOR is becoming a new area in the treatment of both hyperuricemia and gout.

Key words: *gout, hyperuricemia, oxidative stress, xanthine oxidase inhibitors, anakinra, canakinumab, febuxostat, lesinurad, rilonacept, levotofizopam, pegloticase.*

For citation: *Kunitskaya N. Gout: new therapeutic strategies. Vrach. 2021; 32 (6): 16–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-04>*